

UNIVERSITE DE GENEVE
Département de médecine
Centre de transfusion

FACULTE DE MEDECINE
Professeur P.H. LAMBERT
Professeur P.A. MIESCHER

IMPORTANCE CLINIQUE DES COMPLEXES IMMUNS CIRCULANT DANS LES LEUCEMIES

THESE

présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur en médecine

par

Nicole CARPENTIER-BRICTEUX

de

HERSTAL (Belgique)

Thèse No 3639

GENEVE
Editions Médecine et Hygiène
1978



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545901_0066

UNIVERSITE DE GENEVE
Département de médecine
Centre de transfusion

FACULTE DE MEDECINE
Professeur P.H. LAMBERT
Professeur P.A. MIESCHER

IMPORTANCE CLINIQUE DES COMPLEXES IMMUNS CIRCULANT DANS LES LEUCEMIES

THESE

présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur en médecine

par

Nicole CARPENTIER-BRICTEUX

de

HERSTAL (Belgique)

Thèse No 3639

GENEVE
Editions Médecine et Hygiène
1978

La Faculté de médecine, sur le préavis des professeurs Paul-Henri Lambert et Peter A. Miescher, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 15 novembre 1977

Le doyen :
Marcel Jenny

Thèse No 3639



Selon une tradition qu'il nous est agréable de respecter, nous exprimons notre gratitude à tous ceux qui ont permis la réalisation de cette thèse.

Nos remerciements s'adressent spécialement au professeur P.A. Miescher qui nous a encouragé à développer nos travaux, et au professeur P.H. Lambert qui nous a guidé dans nos recherches avec dynamisme et clairvoyance.

Nous remercions également le professeur J. Hugues dont nous avons été longtemps l'élève et qui continue à nous prodiguer des conseils amicaux et éclairés, le professeur H. van Cauwenberge qui nous a enseigné la médecine interne et a permis le développement de notre carrière, et le professeur J. Salmon qui nous a formé en immunopathologie.

Nous témoignons toute notre reconnaissance à nos amis les Docteurs J. Sokal, D. Fièvre, G. Fournié, C. Nizet, M. Wyss et G. Boreux qui nous ont fourni le matériel et les renseignements cliniques indispensables à l'aboutissement de notre travail.

Enfin, nos remerciements vont également à Madame G. Lange dont l'aide technique nous a permis de réaliser nos travaux et à Mesdames J. Ringrose et M. Devouge pour l'excellente dactylographie de notre manuscrit.

Nos recherches ont été subventionnées par l'Organisation Mondiale de la Santé, le Fonds National Suisse de la Recherche Scientifique et la Fondation Dubois-Ferrière-Dinu-Lipatti.

A. Introduction

In vivo, la formation de complexes antigènes-anticorps est très probablement un phénomène fréquent. Elle se produit chaque fois qu'un antigène libre se trouve dans le milieu extracellulaire en présence de l'anticorps correspondant. On considère souvent que les complexes immuns entraînent systématiquement des manifestations pathologiques. En fait, leur rôle essentiel est physiologique. En effet, leur captation par le système réticulo-endothélial permet l'élimination très rapide de l'antigène. Cependant, dans des circonstances particulières, des complexes antigènes-anticorps peuvent persister dans la circulation, s'accumuler dans certains organes et y produire éventuellement des altérations tissulaires (1, 2). Ils sont également susceptibles de modifier des fonctions cellulaires essentielles et, notamment, d'interférer avec des mécanismes effecteurs des réponses immunitaires (3, 4).

Depuis peu, la présence de complexes antigènes-anticorps a été décelée, par des techniques de détection directe, dans le sang de patients atteints de cancer (5, 8) et des travaux expérimentaux ont suggéré le rôle important de tels complexes dans le développement tumoral (9).

Dans les leucémies, la formation de complexes immuns circulants avait été suggérée par la mise en évidence de dépôts d'immunoglobulines et de complément au niveau des glomérules rénaux de quelques patients (10).

Le but de notre étude était: (a) de déterminer l'incidence de complexes antigènes-anticorps circulants chez les patients atteints de leucémie, (b) de préciser les caractères physico-chimiques de ces complexes et, (c) d'établir les relations qu'ils pouvaient éventuellement avoir avec l'évolution clinique des leucémies.

B. Matériel et méthodes

1. Patients

Quatre cent soixante-sept échantillons de sérum prélevés à 230 patients leucémiques ont été analysés. Cent malades souffraient de leucémie myéloïde aiguë (LMA), 39 de leucémie lymphatique aiguë (LLA) et 28 de crise blastique (CB) de leucémie myéloïde chronique. Les autres patients étaient atteints de leucose chronique: 38 de leucémie myéloïde chronique (LMC) et 25 de leucémie lymphatique chronique (LLC). Au moment du prélèvement, la plupart des malades recevaient déjà une chimiothérapie adaptée au type et au stade de leur leucose. Chez les patients atteints de leucémie aiguë, les sérums analysés avaient été prélevés dans 110 cas au début de l'affection, dans 20 cas lors d'une récurrence et dans 68 cas pendant une période de rémission complète. Chez plusieurs patients, une étude séquentielle du sérum a pu être pratiquée. Tous les échantillons de sérum ont été congelés à -20 ou -70°C jusqu'au moment de l'analyse.

2. Détection des complexes immuns

Deux méthodes sont employées:

a) *Test de fixation du ^{125}I - Clq*

le principe et les détails de cette technique ont été décrits (11). En bref, la première étape du test consiste à incuber 50 μl de l'échantillon à analyser avec 2 volumes de Na_2EDTA , 0.2 M pH 7.5, pendant 30 min. à 37 °C. Ensuite, on ajoute 50 μl de ^{125}I - Clq et 1 ml d'une solution de polyéthylène glycol (PEG) à 3 % dans du tampon borate pH 8.3. Utilisé à cette concentration, le PEG a la propriété de précipiter le Clq lié aux complexes antigènes-anticorps et, ainsi, de le séparer du Clq resté libre. Après 1 heure dans un bain de glace, les tubes sont centrifugés et la radioactivité des précipités est mesurée. Elle est exprimée en pourcentage de la radioactivité totale du Clq observée lors de la précipitation par l'acide trichloracétique d'un échantillon de 50 μl de sérum mélangé avec 50 μl de ^{125}I - Clq. Les résultats sont corrigés par la formule de Farr légèrement modifiée pour tenir compte de la précipitation de Clq radiomarké observée dans des sérums normaux. Le pourcentage corrigé de la radioactivité du précipité représente la capacité de fixation du Clq de l'échantillon. Tous les échantillons sont testés en duplicats. L'analyse du sérum de 68 donneurs de sang a permis de déterminer la valeur moyenne de fixation du Clq chez des individus normaux. Cette valeur (± 1 DS) est de: $0.0 \pm 2.2\%$.

b) «*Raji cell assay*»:

le processus de cette technique est publié (7). Son principe diffère de celui du test au ^{125}I - Clq. Il est basé sur la capacité que possède les cellules Raji de fixer les complexes immuns par l'intermédiaire de leurs récepteurs pour le 3^e composant du complément (C3). Chez 48 patients, la présence de complexes antigènes-anticorps circulants a été recherchée par cette méthode et par le test au Clq. Les résultats obtenus par ces 2 techniques ont ensuite été comparés.

3. Caractérisation du matériel fixant le Clq

a) *Ultracentrifugations analytiques*

La taille du matériel sérique réagissant avec le ^{125}I - Clq est déterminée par ultracentrifugation sur des gradients de densité, pendant 16 heures à 87.000 g, d'échantillons de sérums positifs ou de matériel fixant le Clq, obtenu partiellement purifié et concentré à la suite d'une précipitation par du PEG à 4%. Les gradients sont préparés à partir de solutions de sucrose à 10 et 40% (poids/volume) dans du tampon borate 0.2 M, pH 8.3. Après centrifugation, des fractions de 500 ou de 250 μl sont récoltées à partir de chaque gradient. Leur densité optique est mesurée ainsi que leur capacité de fixation du Clq.

La dissociation du matériel à pH acide est analysée de la façon suivante: les fractions d'un gradient à pH 8.3 contenant le matériel fixant le Clq sont poolées. Un volume du pool est incubé avec une solution d'acétate 0.5 M, pH 3.5 pendant 2 heures, puis ultracentrifugé sur un gradient sucrose-acétate, pH 3.5, pendant 4 heures à 270.000 g. Un même volume du pool est incubé en tampon borate, pH 8.3. Après la centrifugation, les profils de densité optique des 2 gradients sont comparés. Dans chaque expérience d'ultracentrifugation, un échantillon de sérum humain normal (SHN) est ultracentrifugé dans les mêmes conditions que le matériel analysé. Les positions de sédimentation dans le gradient des 7 s et des 19 s du SHN servent de références pour les autres gradients analytiques.

b) *Etude immunologique*

L'analyse immunoélectrophorétique des fractions des gradients est réalisée selon la technique de Scheidegger (12). Le contenu en IgG de ces fractions est

déterminé par la méthode d'immunodiffusion radiale quantitative sur plaques Tri-Partigen (Berhing).

Les expériences d'immunoabsorption du matériel fixant le Clq sont pratiquées comme suit: du sépharose 4B® activé par de la glutaraldéhyde est couplé soit à des immunoglobulines de lapin anti-IgG humaines, soit à de l'albumine bovine. Deux colonnes, l'une de sépharose anti-IgG, l'autre de sépharose-albumine, de 2 ml de volume sont préparées et un même volume d'un échantillon fixant le Clq est déposé sur chaque colonne. Après une heure, le matériel qui ne s'est pas fixé au sépharose est élué par lavage des colonnes avec du tampon phosphate à pH 7.5. La capacité de fixation du Clq des éluats est déterminée après leur concentration au volume initial sur membrane d'ultrafiltration. Les IgG présentes dans les éluats concentrés sont dosées par immunodiffusion radiale.

c) Traitement enzymatique et chimique

Pour étudier l'effet de la Dnase sur le matériel sérique fixant le Clq, des échantillons de 50 µl de sérum sont incubés avec le même volume d'une solution de l'enzyme à 1 mg/ml pendant 3 heures à 37 °C avant d'être testés pour leur fixation de Clq. Comme contrôles, des échantillons identiques sont incubés avec 50 µl de tampon borate.

La réduction et l'alkylation du matériel fixant le Clq est réalisée par l'incubation pendant 1 heure de 100 µl de sérum avec dans un premier temps, 100 µl de 2-mercaptoéthanol 0.4 M, ensuite, 100 µl d'iodoacétamide 0.66 M. Après une dialyse de 24 heures contre le tampon véronal, la capacité de fixation du Clq des mélanges est déterminée et comparée à celle des échantillons incubés avec une solution tampon.

C. Résultats

1. Incidence de matériel fixant le Clq chez les leucémiques

Nous avons considéré comme positif un sérum dont la capacité de fixation du ¹²⁵I - Clq était supérieure à 3 DS (> 6,6%) de la valeur moyenne de fixation par les sérums normaux. Le taux moyen de fixation du Clq par les sérums est significativement augmenté chez les patients atteints de LMA (p < 0,001), de LLA (p < 0,005) et de crise blastique de LMC (p < 0,001), par rapport aux taux observés chez les donneurs de sang et chez les malades atteints de leucémies chroniques (Tableau I). L'incidence de sérums positifs est aussi plus élevée dans les leucémies aiguës que dans les leucoses chroniques.

TABLEAU I.
Capacité de fixation de ¹²⁵I-Clq dans les leucémies

Type de leucémie	Fixation du Clq ¹	Incidence de la fixation accrue de Clq ²	
		Nbre de sérums (%)	Nbre de patients (%)
Myéloïde aiguë	8.9 ± 18.6	50/164 (30.5)	40/100 (40.0)
Lymphatique aiguë	6.8 ± 18.6	13/65 (20.0)	9/39 (23.1)
Crise blastique	7.6 ± 12.9	19/49 (38.8)	13/28 (46.4)
Myéloïde chronique	0.1 ± 3.7	6/160 (3.8)	5/38 (13.2)
Lymphatique chronique	3.4 ± 10.6	7/29 (24.1)	3/25 (12.0)
Donneurs de sang	0.0 ± 2.2	0/68 (0.0)	0/68 (0.0)

¹ Valeur moyenne de fixation du ¹²⁵I-Clq par les sérums ± 1 DS (%).

² Incidence d'une fixation sérique de ¹²⁵I-Clq supérieure à 3 DS de la valeur moyenne des sérums normaux.

Chez 48 patients, la présence de complexes immuns circulants a également été recherchée par une autre méthode de détection de complexes: le «Raji cell assay». Les résultats du test au ^{125}I - Clq et du «Raji cell assay» concordent dans 85% des cas étudiés par ces 2 techniques (coefficients de corrélation: $r = 0,9107$, $p < 0,001$, par le test de linéarité de la fonction de régression: $R = 0,7998$, $p < 0,001$, par le test de corrélation des rangs de Spearman).

2. Caractères du matériel fixant le Clq

Taille

Chez 15 patients, le matériel fixant le Clq a été étudié par ultracentrifugation analytique sur des gradients de densité de sucrose à pH 8,3. Le matériel sédimente sur ces gradients en position 14-30 s (avec généralement un maximum en 22-24 s). Par conséquent, il est de poids moléculaire élevé (Figure 1).

Dissociation

Le matériel réagissant avec le Clq a été soumis à une incubation en milieu acide susceptible de dissocier les complexes antigènes-anticorps. Après ce traitement, le matériel perd sa capacité de fixer le Clq et son ultracentrifugation sur gradient sucrose à pH 3,5 révèle sa dissociation (Figure 2). Un de ses composants sédimente en position 7 s sur le gradient acide.

Nature immunochimique

L'analyse immunochimique des fractions 14-30 s contenant le matériel démontre que celui-ci contient des IgG. Chez 5 malades, une étude quantitative des IgG et du matériel fixant le Clq présents dans ces fractions a été réalisée avant et après passage des fractions sur un immunoabsorbant anti-IgG humaines. Les résultats de ces expériences sont exprimés dans le Tableau II. L'immunoabsorption réduit parallèlement le contenu en IgG du matériel et sa capacité de fixation du ^{125}I - Clq.

Par ailleurs, un traitement réducteur et alkylant des immunoglobulines appliqué à des échantillons de sérums positifs diminue de manière significative leur capacité de fixer le Clq. Après incubation avec du 2-mercaptoéthanol et de l'iodoacétamide, le taux moyen de fixation du Clq de 16 sérums passe de $16 \pm 9\%$ à $4 \pm 8\%$ ($p < 0,001$).

Par contre, le traitement par la Dnase de tels échantillons n'influence pas leur capacité de fixation du Clq (valeur moyenne de fixation des sérums non traités: $27 \pm 16\%$; valeur correspondante des mêmes sérums traités par Dnase: $27 \pm 17\%$).

3. Complexes immuns circulants et stade de la leucémie

Chez les patients atteints de leucémie aiguë, les sérums prélevés pendant le stade blastique de la leucose ont des taux moyens de fixation du Clq supérieurs (Tableau III) à ceux des échantillons obtenus chez les patients en rémission complète ($p < 0,005$ dans les LMA, $p < 0,01$ dans les LLA, $p < 0,001$ dans les CB). L'incidence de complexes immuns circulants est aussi plus élevée pendant la phase aiguë des leucémies qu'au cours des rémissions. Chez 27 patients, l'analyse séquentielle du sérum démontre l'association prépondérante des complexes immuns avec le stade blastique de la maladie (Figure 3). Dans 13 cas de leucoses aiguës, les complexes mis en évidence durant la phase aiguë ne sont plus décelables lorsque les patients sont en rémission. Au contraire, chez 10 malades, le taux de fixation du Clq du sérum, qui était normal pendant la période de rémission, devient pathologique lors de la récurrence de la leucémie aiguë. Dans 6 cas de LMC, le sérum est positif lors de la crise blastique, alors qu'il ne l'était pas pendant la phase chronique de la maladie.

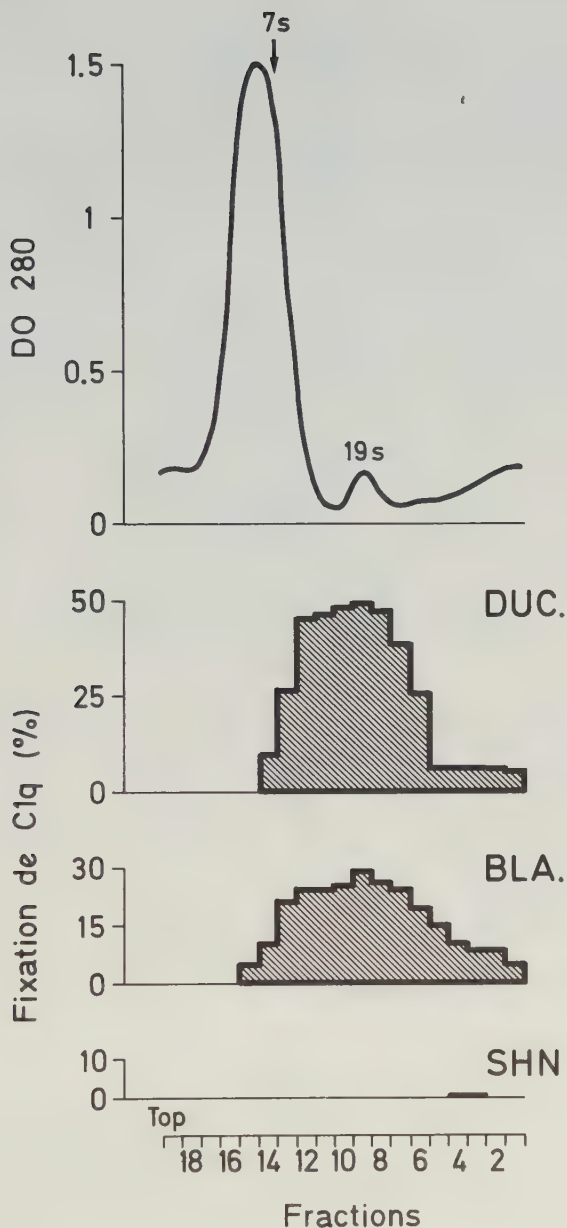


Figure 1.— Ultracentrifugation analytique du sérum d'un patient atteint de LLC (DUC.) d'un malade en crise blastique de LMC (BLA.) et d'un donneur de sang (SHN). La capacité de fixation de ^{125}I -C1q des fractions des gradients est représentée par les colonnes hachurées. A la partie supérieure de la figure, les positions de sédimentation des 7 s et 19 s sont indiquées sur la courbe de densité optique (DO) obtenue après le fractionnement d'un sérum normal dilué à 1/10.

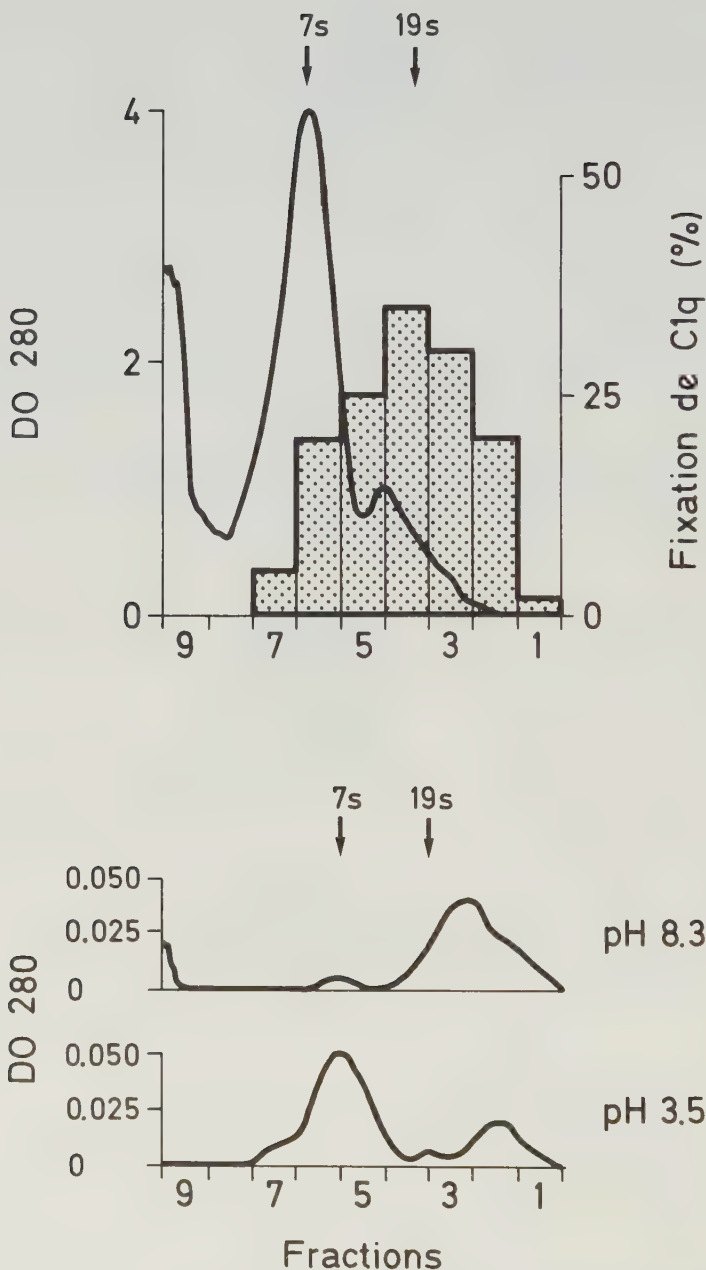


Figure 2.— Dissociation en milieu acide du matériel sérique fixant le C1q. Les courbes de densité optique (DO) représentées sont observées après le fractionnement du matériel sur des gradients de densité soit en sucrose-borate, pH 8,3, soit en sucrose-acétate, pH 3,5. La position de sédimentation des 7 s et des 19 s sur les gradients est indiquée.

TABLEAU II.
IMMUNOABSORPTION DU MATERIEL FIXANT LE C1q

Patient no.	Type de leucémie	Fixation du C1q*			Contenu en IgG (µg)		
		Echantillon mis sur la colonne	Eluat de la Sepharose-BSA	Eluat de la Sepharose-anti-IgG	Echantillon mis sur la colonne	Eluat de la Sepharose-BSA	Eluat de la Sepharose-anti-IgG
1	LMA	35	27.2	4.3	210	110	20
2	LMA	27	17.9	2.2	290	180	16
3	LLA	45	21.3	6.6	150	110	20
4	LLC	64	56.8	7.9	250	200	14
5	LLC	51	47.3	6.2	120	110	7
Moyenne ± 1 DS		44 ± 14.3	34.1 ± 17.1	5.4 ± 2.2	204 ± 70	140 ± 40	15 ± 5

* % 125 I-C1q précipité.

TABLEAU III.

Complexes immuns circulants dans les leucémies aiguës :
corrélation avec le stade de la maladie

Type de leucémie	Fixation du C1q ¹		Incidence des complexes immuns ²	
	Stade blastique	Rémission complète	Stade blastique	Rémission complète
Myéloïde aiguë	13.0 ± 21.7	3.2 ± 10.3	36/79 (45.6)	5/41 (12.2)
Lymphatique aiguë	11.0 ± 23.1	0.6 ± 3.9	9/25 (36.0)	1/21 (4.8)
Crise blastique	9.3 ± 13.6	0.0 ± 2.7	13/26 (50.0)	0/6 (0.0)
Total	11.8 ± 20.4	2.1 ± 8.5	58/130 (44.6)	6/68 (8.8)

¹ Valeur moyenne de fixation de 125 I-C1q par les sérums ± 1 DS (%).

² Nombre (%) de patients ayant une fixation sérique de 125 I-C1q supérieure à 3 DS de la valeur moyenne des sérums normaux.

4. Complexes immuns circulants et traitement des leucémies aiguës

Au stade aigu des leucoses, des complexes immuns sont décelés moins fréquemment chez les patients auxquels de la chimiothérapie a déjà été administrée. Chez les malades non encore traités, 58% des prélèvements sont positifs alors que dans les cas traités, 34% seulement le sont ($p < 0.005$). La valeur moyenne de fixation du C1q est également moindre lorsque les sérums ont été prélevés après le début de la chimiothérapie: 6.8% de fixation moyenne en cours de traitement contre 19.4% avant la chimiothérapie ($p < 0.001$). Par contre, aucune relation n'apparaît entre la présence dans le sérum des complexes et celle d'anticorps anti-HLA. Ces anticorps dont la production est induite par les transfusions sanguines, ont une incidence identique chez les leucémiques qu'ils aient ou non des complexes circulants.

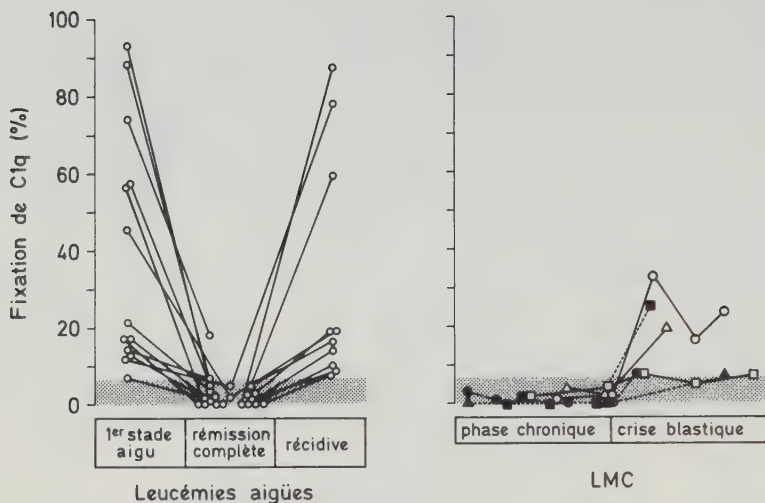


Figure 3.— Evolution suivant le stade de la leucose de la capacité de fixation de C1q du sérum chez 27 patients: 21 atteints de leucémies aiguës (partie gauche) et 6 qui atteints de LMC, ont développé une crise blastique (partie droite).

5. Complexes immuns circulants et pronostic des leucémies aiguës

L'évolution clinique des 110 patients étudiés dès le début de leur leucose aiguë a été examinée rétrospectivement en relation avec la présence dans leur sérum de complexes antigènes-anticorps au moment de la phase blastique. Le nombre de patients ayant répondu au traitement par une rémission complète ou partielle est plus élevé parmi les leucémiques dont le sérum ne contenait pas de complexes décelables au début de la maladie (Tableau IV); ($p < 0,005$ dans les LMA, $p < 0,01$ dans les LLA, $p < 0,005$ dans les CB). Au total, 75,4% des patients chez qui on ne détectait pas de complexes immuns circulants sont entrés en rémission

TABEAU IV.

Complexes immuns circulants dans les leucémies aiguës et incidence des rémissions

Type de leucémie	Patients ayant des complexes immuns ¹			Patients sans complexes immuns		
	Nbre	Rémission complète	Rémission partielle	Nbre	Rémission complète	Rémission partielle
Myéloïde aiguë	30	9 (30,0%)	1 (3,3%)	37	24 (64,9%)	2 (5,4%)
Lymphatique aiguë	8	3 (37,5%)	0 (0,0%)	13	12 (92,3%)	0 (0,0%)
Crise blastique	11	1 (9,1%)	2 (18,2%)	11	4 (36,4%)	4 (36,4%)
Total	49	13 (26,5%)	3 (6,1%)	61	40 (65,6%)	6 (9,8%)

¹ Patients dont la fixation de ¹²⁵I-C1q par le sérum était supérieure à 3 DS de la valeur moyenne des sérums normaux au début de la leucémie.

tandis que 32.7% seulement des malades dont le sérum était positif ont eu la même évolution ($p \leq 0.0005$). Les autres patients sont décédés sans répondre à la thérapeutique.

Les variations du pronostic des leucémies aiguës en fonction de la présence de complexes immuns circulants ont été examinées par rapport à d'autres données biologiques généralement associées à une évolution défavorable de la maladie telles que : l'âge du patient, une leucocytose inférieure à 2.000 ou supérieure à 50.000 par mm^3 , un taux d'hémoglobine en-dessous de 7 g%, un compte plaquettaire inférieur à 100.000 par mm^3 , une blastose médullaire supérieure à 75% des cellules présentes dans la moelle, le type cytologique des cellules malignes et, enfin, la présence de complications infectieuses. La distribution de ces facteurs pronostiques est comparable chez les patients ayant ou n'ayant pas de complexes circulants. Lorsque l'on analyse, par exemple, dans les LMA et les LLA, l'incidence de réponses à la chimiothérapie d'induction en fonction de l'âge des malades, on constate, comme dans d'autres études, une diminution progressive du nombre de rémissions. Cette réduction de la fréquence des réponses au traitement en rapport avec l'âge est cependant indépendante de la présence de complexes antigènes-anticorps circulants chez les patients (Figure 4). L'âge du malade et la présence de complexes immuns dans son sérum apparaissent comme deux facteurs de pronostic défavorable dont l'effet est cumulatif (Tableau V).

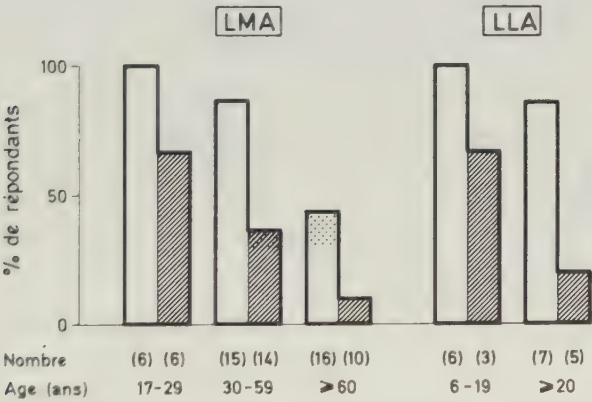


Figure 4.- Incidence, en fonction de l'âge et de la présence de complexes immuns circulants, des réponses à la chimiothérapie chez les patients souffrant de LMA (à gauche) et de LLA (à droite). Les malades ayant au début de la leucémie des complexes circulants sont représentés par les colonnes hachurées et ceux dont le sérum n'en contenait pas par les colonnes pleines. Les zones en pointillés indiquent la proportion de patients dont la réponse s'est limitée à une rémission partielle.

A la fin de l'observation, nous avons établi les courbes de survie des patients en relation avec la détection au début de la leucémie de complexes immuns dans leur sérum. (Figure 5). La durée médiane de survie des malades dont le sérum était négatif s'élève à plus de 18 mois dans les LMA et les LLA, et à plus de 8½ mois dans les crises blastiques de LMC. Chez les patients ayant des complexes immuns,

TABLEAU V.

Valeur pronostique de l'âge et des complexes immuns circulants
chez les patients atteints de LMA

Patients	Total		Incidence des rémissions complètes			
	Nbre.	%	Patients ayant des CI ¹		Patients sans CI ¹	
			Nbre.	%	Nbre.	%
de plus de 60 ans	6/26	23	1/10	10	5/16	31
de moins de 60 ans	27/41	66	8/20	40	19/21	90
Total	33/67	49	9/30	30	24/37	65

¹ Patients ayant ou n'ayant pas de complexes immuns circulants (CI) au début de la LMA et qui entrèrent en rémission complète.

les durées correspondantes sont bien moindres: 64 jours dans les LMA, 135 jours dans les LLA, et 90 jours dans les transformations blastiques de LMC. Dans les LMA, le pourcentage de patients survivant 6 mois après l'établissement du diagnostic est de 60 chez les patients n'ayant pas de complexes décelables et de 23 chez ceux ayant des complexes ($p < 0.005$).

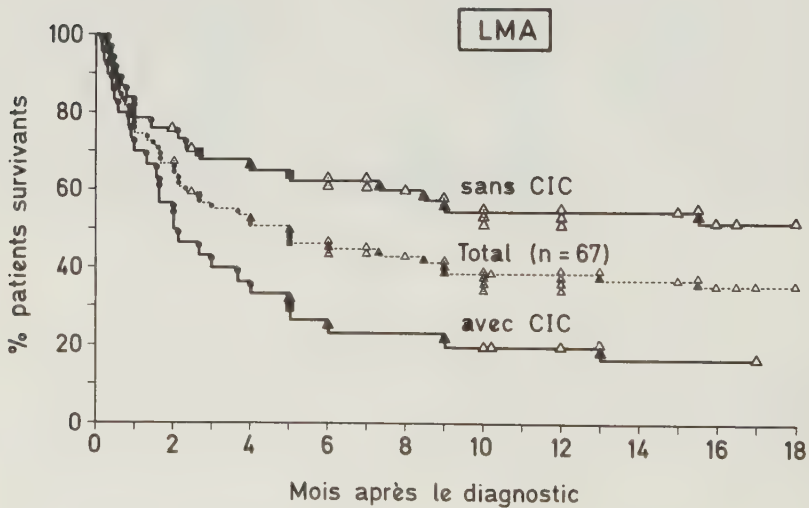
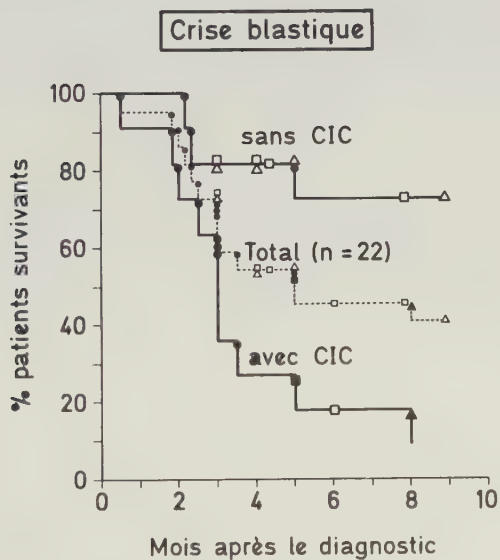
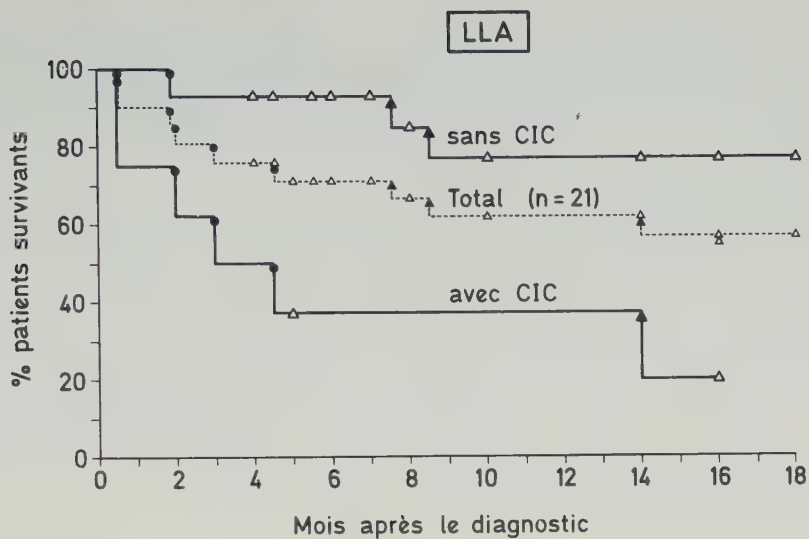


Figure 5.— Courbes de survie, en fonction de la présence de complexes immuns circulants au début de la leucose, de: (a) 67 patients atteints de LMA, (b) 21 malades atteints de LLA et, (c) 22 patients en crise blastique de LMC (CB). Chaque point correspond à un patient; patient survivant: □ en rémission complète, □ en rémission partielle; patient décédé: ▲ en récédive, ■ en rémission partielle, ● pendant le traitement d'induction de rémissions.



D. Conclusions

Notre étude comprend l'analyse de 467 échantillons de sérum prélevés à 230 patients leucémiques.

Un matériel sérique capable de fixer le C1q est décelé chez 37% des malades atteints de leucémies aiguës et dans 13% des cas de leucoses chroniques.

Ce matériel contient des immunoglobulines de type IgG et du C3, et possède des propriétés physico-chimiques analogues à celles de complexes antigènes-anticorps. Il est, en effet, de poids moléculaire élevé et peut se dissocier en milieu acide. Lorsqu'il est soumis à un traitement réducteur et alkylant ou à une immunoadsorption, il perd sa capacité de fixer le Clq. Par ailleurs, ce matériel ne comporte pas de DNA.

Chez les patients atteints de leucémies aiguës, des complexes immuns circulants sont présents le plus souvent pendant le stade blastique de l'affection. L'analyse séquentielle du sérum que nous avons pratiquée dans 27 cas rend particulièrement évidente cette association préférentielle des complexes avec la phase aiguë de la leucose.

La chimiothérapie administrée à ces patients n'apparaît pas induire les complexes antigènes-anticorps puisqu'au contraire, on constate une incidence plus faible de complexes chez les malades déjà traités. Cette observation suggère, d'ailleurs, que le traitement empêche la formation de complexes par son effet cytotoxique et immunosuppresseur. Le développement des complexes immuns circulants semble également indépendant de celui d'anticorps anti-HLA.

L'évolution de la leucémie aiguë en fonction de la présence chez le patient de complexes immuns circulants fournit des indications sur l'importance clinique que peut avoir la détection de ces complexes. Le nombre de rémissions induites par la chimiothérapie et les durées médianes de survie sont nettement moindres chez les patients dont le sérum était positif au début de la maladie. La présence de complexes antigènes-anticorps chez les leucémiques apparaît constituer un facteur de mauvais pronostic, indépendant d'autres données biologiques dont l'influence défavorable sur l'évolution de la leucose était déjà connue.

E. Discussion

Le rôle joué par des complexes immuns circulants dans la pathogénie et l'évolution des leucémies reste à définir. Leur association plus fréquente avec le stade blastique de la leucose et leur influence défavorable sur le pronostic peuvent éventuellement suggérer leur intervention dans le développement de l'affection maligne. Suivant l'origine de l'antigène complexé, il se pourrait en effet que ces complexes interfèrent spécifiquement ou non avec les réponses immunitaires du patient leucémique.

Dans les leucémies, comme dans d'autres cancers, certaines observations permettent d'envisager l'existence d'antigènes membranaires spécifiques aux cellules tumorales (13-15). D'autre part, des antigènes nucléaires exprimés par les cellules en prolifération ont été mis en évidence en particulier chez les leucémiques (16). Le système immunitaire du malade apparaît susceptible de répondre à ces antigènes par la formation d'anticorps et le développement de lymphocytes qui, tout au moins *in vitro*, ont un effet cytotoxique sur les cellules leucémiques (17-21). *In vivo*, il est évident que de tels mécanismes de défense sont insuffisants pour contrôler la prolifération maligne. La démonstration (22) chez certains patients cancéreux de facteurs sériques capables de bloquer spécifiquement, *in vitro*, la réponse immune cellulaire du malade vis-à-vis de la tumeur explique peut-être cette inefficacité. Selon certaines données expérimentales, la majeure partie de ces facteurs humoraux bloquants serait constituée par des complexes antigènes-anticorps (23).

Ce blocage spécifique des processus cytotoxiques lymphocytaires n'est pas le seul mode d'action des complexes immuns sur les mécanismes immunitaires. En effet, quel que soit l'origine de l'antigène complexé, des complexes antigènes-anticorps sont capables de modifier l'activation (24) et les fonctions (25-27) des

lymphocytes B et T. Ainsi, des complexes dont l'antigène n'a aucun rapport avec la cellule leucémique seraient également susceptibles d'intervenir dans les réponses immunes du malade. Il pourrait s'agir d'autres complexes d'origine endogène par exemple des complexes IgG-anti-IgG dont la présence a été décelée dans certains cas de néoplasies (28). D'autre part, bien que nous ne trouvons pas de relation entre la présence chez le patient de complexes et celle de complications infectieuses, on ne peut exclure la nature bactérienne ou virale éventuelle des antigènes complexés. En effet, des infections bactériennes non décelables cliniquement ou des virémies à évolution insidieuse pourraient constituer la genèse des complexes mis en évidence dans les leucémies. Dans cette éventualité, on doit postuler que le décours de l'infection suit de très près celui de la leucose aiguë.

Mais, la démonstration de complexes immuns circulants chez les leucémiques pourrait aussi n'être que le reflet de la sévérité de l'affection dans certains cas ou dépendre d'un status immun particulier à certains malades (29). On sait en effet que la persistance de complexes antigènes-anticorps solubles est favorisée par la production d'anticorps de faible avidité et que l'immunogénicité des cellules leucémiques varie d'un patient à l'autre (30, 31).

Seule la connaissance des antigènes complexés permettra d'établir les mécanismes d'intervention éventuelle des complexes immuns dans la pathogénie des leucémies. Néanmoins, la détection de complexes antigènes-anticorps circulants chez les patients leucémiques constitue dès à présent un critère dont on doit tenir compte pour évaluer le pronostic de façon plus précise.

Références

1. Dixon F.J.: The role of antigen-antibody complexes in disease. In: The Harvey Lectures. Academic Press N.Y., 58, 1962-1963, 1962.
2. Cochrane C.G. et Kofler D.: Immune complex disease in experimental animals and man. *Adv. Immunol.*, 16, 185-264, 1973.
3. Cerottini J.-C. et Brunner K.T.: Cell-mediated cytotoxicity, allograft rejection and tumour immunity. *Adv. Immunol.*, 18, 67-132, 1974.
4. MacLennan I.C.M.: Competition for receptors for immunoglobulins on cytotoxic lymphocytes. *Clin. Exp. Immunol.*, 10, 275-283, 1972.
5. Jose D.G. et Seshadri R.: Circulating immune complexes in human neuroblastoma: direct assay and role in blocking specific cellular immunity. *Int. J. Cancer*, 13, 824-838, 1974.
6. Amlot P.L., Slaney J.M. et Williams B.D.: Circulating immune complexes and symptoms in Hodgkin's disease. *Lancet*, 1, 449-451, 1976.
7. Theofilopoulos A.N., Wilson C.B. et Dixon F.J.: The Raji cell radioimmunoassay for detecting immune complexes in human sera. *J. Clin. Invest.*, 57, 169-182, 1976.
8. Heimer R. et Klein G.: Circulating immune complexes in sera of patients with Burkitt's lymphoma and nasopharyngeal carcinoma. *Int. J. Cancer*, 18, 310-316, 1976.
9. Baldwin R.W., Price M.R. et Robins R.A.: Blocking of lymphocyte-mediated cytotoxicity for rat hepatoma cells by tumour-specific antigen-antibody complexes. *Nature (New Biol.)*, 238, 185-187, 1972.
10. Sutherland J.C., Markham R.V. Jr., Ramsey H.E. et Mardiney M.R. Jr.: Subclinical immune complex nephritis in patients with Hodgkin's disease. *Cancer Res.*, 34, 1179-1181, 1974.
11. Zubler R.H., Lange G., Lambert P.H. et Miescher P.A.: Detection of immune complexes in unheated sera by a modified ¹²⁵I-C1q binding test. *J. Immunol.*, 116, 232-235, 1976.
12. Scheidegger J.J.: Une micro-méthode de l'immunoélectrophorèse. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.*, 7, 103-110, 1955.
13. Mann D.L., Halterman R. et Leventhal B.: Acute leukemia-associated antigens. *Cancer*, 34, 1446-1451, 1974.
14. Mohanakumar T., Metzgar R.S. et Miller D.S.: Human leukemia cell antigens: serologic characterization with xenoantisera. *J. Nat. Cancer Inst.*, 52, 1435-1444, 1974.
15. Brown G., Capellaro D. et Greaves M.: Leukemia-associated antigens in man. *J. Nat. Cancer Inst.*, 55, 1281-1289, 1975.
16. Steiner M., Klein E. et Klein G.: Antinuclear reactivity of sera in patients with leukemia and other neoplastic diseases. *Clin. Immunol. and Immunopathol.*, 4, 374-381, 1975.
17. Harris R.: Leukemia antigens and immunity in man. *Nature*, 241, 95-100, 1973.
18. Hersey P., MacLennan I.C. M., Campbell A.C., Harris R. et Freeman C.B.: I. Demonstration of antibody-dependent lymphocyte killing of human allogeneic myeloblasts. *Clin. Exp. Immunol.*, 14, 159-166, 1973.
19. Gutterman J.V., Rosen R.D., Butler W.T., McCredie K.B., Bodey G.P. Sr., Freireich E.J. et Hersh E.M.: Immunoglobulin on tumor cells and tumor-induced lymphocyte blastogenesis in human acute leukemia. *N. Engl. J. Med.*, 288, 169-175, 1973.
20. Metzgar R.S., Mohanakumar T. et Miller D.S.: Membrane-bound immunoglobulins on human leukemic cells. *J. Clin. Invest.*, 56, 331-338, 1975.
21. Day N.K., Winfield J.B., Gee T., Teshima H. et Kunkel H.G.: Evidence for immune complexes involving anti-lymphocyte antibodies associated with hypocomplementaemia in chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Clin. Exp. Immunol.*, 26, 189-195, 1976.

22. Hellstrom I., Sjogren H.O., Warner G.A. et Hellstrom K.E.: Blocking of cell-mediated immunity by sera from patients with growing neoplasms. *Int. J. Cancer*, 7, 226-227, 1971.
23. Baldwin R.W., Embleton M.J., Price M.R. et Robins A.: Immunity in the tumor-bearing host and its modification by serum factors. *Cancer*, 34, 1452-1460, 1974.
24. Oppenheim J.J.: Modulation of in vitro lymphocyte transformation by antibodies: enhancement by antigen-antibody complexes and inhibition by antibody excess. *Cell. Immunol.*, 3, 341-360, 1972.
25. Nossal G.J.V. et Pike B.L.: In: Immunological tolerance: Mechanisms and potential therapeutic applications. Eds. D.A. Katz and B. Benacerraf. *Academic Press, N.Y.*, 1974.
26. Gorczynski R., Kontiainen S., Mitchison N.A. et Tigelaar R.E.: In: Cellular selection and regulation in the immune response. Eds. G.M. Edelman. *Raven Press, N.Y.*, 1974.
27. Kontiainen S. et Mitchison N.A.: Blocking antigen-antibody complexes on the T-lymphocyte surface identified with defined protein antigens. *Immunology*, 28, 523-542, 1975.
28. Hartmann D. et Lewis M.G.: Presence and possible role of anti-IgG antibodies in human malignancy. *Lancet*, II, 1318-1320, 1974.
29. Hersh E.M., Whitecar J.P., McCredie K.B., Bodey G.P. et Freireich E.J.: Chemotherapy, Immunocompetence, immunosuppression and prognosis in acute leukemia. *N. Engl. J. Med.*, 285, 1211-1216, 1971.
30. MacLennan I.C.M., Gale D.G.L. et Wood J.: Resistance of certain leukaemic myeloblasts to immunological attack. *Int. J. Cancer*, 15, 995-999, 1975.
31. Soothill J.F. et Steward M.W.: The immunopathological significance of the heterogeneity of antibody affinity. *Clin. Exp. Immunol.*, 9, 193-199, 1971.

